

*Н.Н. Нестерова, Г.А. Кухарчик,
Л.Б. Сичинава, И.В. Константинова, Л.А. Сорокин*

**ДИСБАЛАНС В СИСТЕМЕ «МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ –
ТКАНЕВОЙ ИНГИБИТОР МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ»
И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА¹**

*Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова; СПб ГБУЗ “Елизаветинская больница,
Санкт-Петербург, nesteraza@rambler.ru, gKukcharchik@yandex.ru*

Введение. Постинфарктное ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) является компенсаторным процессом, затрагивающим его размеры, геометрию и функцию и развивающимся в ответ на повреждение миокарда [1]. Ремоделирование происходит не только в ответ на гибель кардиомиоцитов (КМЦ), но и на повреждение экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Этот процесс нарушения архитектоники в миокарде является результатом совокупности изменений, происходящих как на клеточном, так и внеклеточном уровнях. Физиологическая целостность структуры ЭЦМ в значительной степени зависит от функционирования системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов которые обеспечивают баланс между синтезом и деградацией соединительной ткани [2; 3]. При ИМ в структуре и составе ЭЦМ происходят значительные повреждения. На характер течения ремоделирования, безусловно, влияют объем поврежденного миокарда, выраженность воспаления, нагрузка на интактный миокард. В то же время активное разрушение ЭЦМ в инфарктированной зоне, нарушение соотношения различных видов коллагена в заново образованном ЭЦМ приводит к дилатации и дисфункции левого желудочка (ЛЖ)[4]. Процесс постинфарктного ремоделирования ЛЖ максимально прогрессирует на протяжении первых месяцев после ИМ. Выраженность процесса постинфарктного ремоделирования у больных оказывает существенное влияние на ближайший и отдаленный прогноз заболевания, общую смертность, частоту повторных

¹ Nesterova N., Kukcharchik G., Sichinava L., Konstantinova I., Sorokin L. Disbalance in the "matrix metalloproteinase - tissue inhibitor of matrix metalloproteinases" and the character of postinfarction left ventricular remodeling.

ИМ и эпизодов нестабильной стенокардии, а также на развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН)[5].

В наших предыдущих работах была выявлена корреляция между содержанием матриксной металлопротеиназы -9 (MMP-9), N- терминального предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) на 3-5 сутки заболевания и эхокардиографическими (ЭХОКГ) параметрами, характеризующими дезадаптивно-ремоделирование миокарда через 3 месяца после ИМ [6]. Целью настоящего исследования было определить влияние дисбаланса в системе «матриксные металлопротеиназы – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ» на характер течения постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка, определяемого по результатам ЭХОКГ через 12 месяцев после ИМ.

Материалы и методы. В исследование было включено 137 пациентов, поступивших в клинику кардиологии с диагнозом инфаркт миокарда в возрасте от 24 до 75 лет (в среднем $56,8 \pm 10,1$ лет). Критериями исключения из исследования были: наличие приобретенного или врожденного порока сердца, кардиомиопатии не ишемического генеза; наличие онкологического заболевания, хронической почечной или печеночной недостаточности, системного заболевания соединительной ткани, дисциркуляторной и иной энцефалопатии, активного воспалительного процесса, выраженной текущей аллергической реакции, употребление наркотических средств или алкоголя. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, при наличии показаний была выполнена реваскуляризация миокарда. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 24-36 месяцев. Всем пациентам в дополнение к стандартному обследованию на 3-4 сутки и через 3 месяца после ИМ проводилось определение концентраций предшественника матриксной металлопротеиназы-1 (proMMP-1), MMP-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназы-1 (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа и NT-proBNP методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (с использованием наборов реактивов «R&D Systems», «eBioscience» и «Roche» соответственно). ЭХОКГ выполняли на 5-7 сутки после перенесенного ОКС и в динамике через 3, 12 месяцев (по стандартному протоколу). Течение ремоделирования ЛЖ определяли при выполнении ЭХОКГ в динамике на 5-7 сутки и через 12 месяцев.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов статистических программ MS Excel 2007, Statistica 10.0 для Windows 7.0. Полученные

результаты представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$), а в случаях несоответствия нормальному распределению - медианы и интерквартильного размаха [25 и 75 процентиля]. Независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни или Колмогорова-Смирнова для непараметрических величин и t-критерий для параметрических. Различия в показателях между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У 75,6% больных, включенных в исследование, был выявлен Q-ИМ. Значимых различий в концентрациях исследуемых маркеров у пациентов Q-ИМ и неQ-ИМ получено не было. Содержание ММР-9 и ТИМР-1 на 3-4 сутки заболевания были выше нормальных значений и составили 311,6 [255,9; 376,7] нг/мл и 890,8 [675,5; 1019,5] нг/мл. Содержание проММР-1 у пациентов было в пределах референтных значений. В литературе имеются противоречивые данные об изменении значений проММР-1 у пациентов с ИМ, которые могут быть в пределах или значительно превышающими референтные значения [7].

В зависимости от динамики ЭХОКГ-параметров через 12 месяцев, пациенты с ИМ были разделены на следующие группы: 1 группа (32 пациента) – выявлено неблагоприятное течение ремоделирования миокарда (увеличение индекса конечного диастолического размера (ИКДР) более 20% по сравнению с исходным значением, снижение фракции выброса (ФВ) более 5%); 2 группа (105 пациентов) - значимого изменения ЭХОКГ-показателей не наблюдалось [8]. Среди пациентов, у которых наблюдалось прогрессирующее течение ремоделирования миокарда в течение года, осложнения в течение первых двух недель ИМ, встречались существенно чаще, чем у пациентов с его отсутствием (ОШ 4,12 95% ДИ 1,78-9,58). Так у пациентов с неблагоприятным течением ремоделирования ЛЖ чаще выявлялись острая левожелудочковая недостаточность (ОШ 7,76 95% ДИ 1,51-5,43), желудочковые нарушения ритма высоких градаций (ОШ 4,95 95% ДИ 1,93-12,74), атриовентрикулярная блокада III степени (ОШ 7,76 95% ДИ 1,51-43,61).

Для пациентов обеих группы были определены уровни биомаркеров на 3-4 сутки заболевания (Таблица).

Таблица. Содержание биомаркеров на 3-4 сутки в зависимости от течения ремоделирования миокарда через 12 месяцев

	proMMP-1, нг/мл	MMP-9, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	MMP-9/TIMP-1	NTproBNP, пг/мл
1 группа (n=32)	9,7 [6,5;14,2]	362,2 [306,9;403,5]	749,6 [649,6;904,5]	0,48 [0,38; 0,51]	1528,0 [671,3;3304]
2 группа (n=105)	6,2 [3,7; 9,4]*	296,3 [237,8;348]*	904,5 [749,6;1020]*	0,31 [0,28; 0,36]	633,7 [453;1296]*

Примечание - * $p < 0,05$ при сравнении содержания маркеров в двух группах

У пациентов 1 группы содержание proMMP-1, MMP-9 как и NTproBNP на 3-4 сутки было выше, чем у пациентов 2 группы. Концентрация TIMP-1 у пациентов 1 группы была меньше. Подобные результаты, в частности корреляция между уровнем MMP-9 в раннем постинфарктном периоде и степенью дилатации ЛЖ через 3 месяца после ИМ были получены в исследованиях F. Spinale [9]. По данным исследования D.N. Tziakas интенсивность ремоделирования после ИМ зависит в большей степени не от величины потерянного миокарда, а от равновесия в системе металлопротеиназ и их ингибиторов в постинфарктном периоде [10]. В 1 группе пациентов соотношение MMP-9/TIMP-1 было выше, чем во 2 группе, т.е. преобладал процесс разрушения ЭЦМ. У пациентов с неблагоприятным течением ремоделирования миокарда содержание proMMP-1 через 3 месяца после ИМ было больше нормы и отличалось более высокими значениями, чем у пациентов второй группы ($p < 0,05$).

Выводы. В ранние сроки инфаркта миокарда дисбаланс в системе «матриксные металлопротеиназы – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ», который проявляется повышением содержания матриксных металлопротеиназ pro MMP-1, MMP-9 при отсутствии адекватного увеличения содержания их тканевого ингибитора, предопределяет преобладание процессов деградации экстрацеллюлярного матрикса над его синтезом, что ассоциировано с неблагоприятным течением постинфарктного ремоделирования миокарда.

Литература:

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). – Москва. - 2010г. - С. 112.
2. Kelly, D. Circulating Stromelysin-1 (MMP-3): A novel predictor of LV dys-

function, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction / D. Kelly, S. Khan, G. Cockerillett // *European Journal of Heart Failure*. – 2008. -№ 10 – P. 133–139.

3. Koenig, G.C. MT1-MMP-dependent remodeling of cardiac extracellular matrix structure and function following myocardial infarction / G.C. Koenig, R.G. Rowe, S.M. Day, etc // *Am J Pathol*. – 2012. -№ 180 (5). – P.1863-1878.

4. Li, Y.Y. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling / Y.Y. Li et al. // *Cardiovascular Research*. – 2000. -№46. - P. 214 –224.

5. Martin, G.St. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy / G.St. Martin, J. Sutton, N. Sharpe // *Circulation*. – 2000. - № 101. – P. 2981-2988.

6. Кухарчик, Г.А. Содержание матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов и ремоделирование миокарда у пациентов, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST / Г.А. Кухарчик, Н.Н. Нестерова, Л.Б. Гайковская и др. // *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Труды 7-й Всерос. науч.- практ. конф. с междунар. участием. «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения»*. 2012. - Т.7. - С.416-421.

7. Wagner, D.R. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction / D.R. Wagner, C. Delagardelle, I. Ernens, D. Rouy, M. Vaillant, J. Beissel // *J Card Fail*. – 2006. - № 12. – P. 66–72.

8. Берштейн, Л.Л. Прогнозирование постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Л.Л. Берштейн, В.И. Новиков, А.Ю. Вишневецкий, Ю.Н. Гришкин // *Кардиология* №3. – 2011. – С.17-23.

9. Spinale, F.G. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function / F.G. Spinale// *Physiol Rev*. - 2007. - №87. - P. 1285-1342.

10. Tziakas, D.N. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and matrix metalloproteinases in early and late left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / D.N. Tziakas, G.K. Chalikias, E.I. Hatzinikolaou, D.A. Stakos et al. // *Am J Cardiol*. - 2005. - № 96. – P. 31–34.

Ключевые слова: ремоделирование, инфаркт миокарда, матриксные металлопротеиназы.

Key words: remodeling, myocardial infarction, matrix metalloproteinase.

УДК 616.342-003:611-018.25

Л.С. Орешко, М.С. Журавлева, Р.И. Лукьянова

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ¹

*Северо-Западный Государственный Медицинский Университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, oreshkol@yandex.ru*

Введение. Несмотря на определенный прогресс в изучении патогенетических механизмов целиакии, состояние двигательной активности различных отделов пищеварительного тракта и морфофункциональные взаимосвязи органов пищеварения при данной патологии остаются неизученным, недостаточно данных о модификации двигательных нарушений различных отделов пищеварительного тракта у больных целиакией при использовании терапии, в частности аглютеновой диеты [1-4].

Цель исследования: выявить взаимосвязь двигательной активности желудочно-кишечного тракта и функционального состояния гастродуоденальной зоны и билиарной системы на фоне соблюдения аглютеновой диеты у больных целиакией.

Материал и методы исследования: В исследование были включены 67 пациентов с верифицированным диагнозом «целиакия», средний возраст обследуемых больных составил $31,6 \pm 1,4$ лет (от 18 до 60 лет). В общей группе больных целиакией мужчин было 27 (40 %), женщин – 40 (60 %). Всем обследуемым пациентам выполнены антропометрия, биоимпедансометрия, ФГДС, хромогастроскопия, УЗИ органов брюшной полости, периферическая электрогастроэнтерография (ПЭГЭГ).

Результаты и их обсуждение: У обследованных пациентов выявлены как признаки недостаточности питания по типу алиментарного маразма (у 43 (64 %)), так и избыточная масса тела и ожирение (у 12 (18 %)). У всех (100 %) паци-

¹ L.S. Oreshko, Zhuravleva M.S., Lukianova R.I. Functional interaction of digestive organs in patients with coeliac disease.